

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85113806.5

61 Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/19**  
**A 61 K 9/50**

22 Anmeldetag: 30.10.85

30 Priorität: 05.11.84 DE 3440288

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
21.05.86 Patentblatt 86/21

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Gergely, Gerhard, Dr.  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)

72 Erfinder: Gergely, Gerhard, Dr.  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)

72 Erfinder: Gergely, Thomas, Dr.  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)

72 Erfinder: Gergely, Irmgard  
Gartengasse 8  
A-1050 Wien(AT)

74 Vertreter: Büchel, Kurt F., Dr.  
Austrasse 4  
FL-9490 Vaduz(LI)

54 Pharmazeutische Zubereitung mit einem Gehalt an Ibuprofen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

57 Die Ibuprofen-Partikel sind mit einem Ueberzug aus Fumarsäure und wenigstens einem Pseudokolloid, z.B. Xanthan und/oder Maltodextrin, umhüllt. Die Zubereitung kann auch eine Brausemischung aus Zitronensäure und Calciumcarbonat enthalten, wobei das letztere die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist. Zweckmässig werden die Ibuprofen-Partikel in einer Vakuummischmaschine unter Vakuum mit dem Ueberzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschliessend vakuumgetrocknet, wobei vorzugsweise zuerst das Ibuprofen mit Pseudokolloid gemischt und unter Vakuum nur angetrocknet wird, worauf nach Zusatz von Fumarsäure die völlige Trocknung erfolgt.

Pharmazeutische Zubereitung mit einem Gehalt an Ibuprofen,  
sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung  
mit einem Gehalt an Ibuprofen, sowie ein Verfahren zu ih-  
rer Herstellung.

Es ist bekannt, dass es Wirkstoffe gibt, die aus einer in  
Mund- und Rachenhöhle stark schleimhautreizenden Säure be-  
stehen bzw. einen diesbezüglich stark reizenden Säurerest  
aufweisen. Ein derartiger, im übrigen schwer- bis unlösli-  
cher Wirkstoff ist das Ibuprofen.

Ibuprofen ist ein Wirkstoff, der zur Rheuma- und Arthri-  
tisbekämpfung zunehmende Bedeutung gewonnen hat. Er ist in  
Wasser unlöslich, hat aber einen sehr unangenehmen Ge-  
schmack; insbesondere werden die Schleimhäute der Speise-  
röhre gereizt, offensichtlich durch die Zusammensetzung  
(2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure). Ebenfalls aus der Li-  
teratur ist bekannt, dass Ibuprofen gastro-intestinales  
Bluten hervorrufen kann, ähnlich wie die Acetylsalicylsäu-  
re, insbesondere dann, wenn diese Substanz in höherer Kon-  
zentration, sei es in Form einer Tablette oder einer Kap-  
sel, an die Magenwand gerät. Es ist daher ein therapeuti-  
scher Vorteil, wenn diese Substanz bereits vor Einnahme in  
Wasser suspendiert wird, so dass sich lokale Ueberkonzen-  
trationen im gastro-intestinalen Trakt nicht mehr entwik-

keln können. Diese Suspendierung in Wasser ist aber aus geschmacklichen Gründen ohne zusätzliche Massnahmen nicht möglich, da Teile des Wirkstoffes im Mund und an der Speiseröhre hängenbleiben und dort zu kratzenden und reizenden Geschmackssensationen führen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung anzugeben, welche den vorstehend beschriebenen negativen geschmacklichen Effekt beseitigt und die problemlose orale Einnahme von ibuprofenhaltigen Arzneimitteln gewährleistet.

— Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe bei einer pharmazeutischen Zubereitung der gattungsgemässen Art dadurch gelöst, dass die Ibuprofenpartikel mit einem Ueberzug aus wenigstens einem Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt sind.

Dabei kann vorgesehen sein, dass das Pseudokolloid Xanthan und/oder Maltodextrin aufweist.

Weiterhin ist die erfindungsgemässe pharmazeutische Zubereitung gegebenenfalls gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Brausemischung.

Dabei kann vorgesehen sein, dass die Brausemischung Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindeschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist.

Das erfindungsgemäss vorgeschlagene Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung der erfindungsgemässen Art ist dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofenpartikel in einer Vakuummischmaschine unter Vakuum mit dem Ueberzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschliessend vakuumgetrocknet werden.

Dabei kann insbesondere vorgesehen sein, dass zunächst das Ibuprofen, und das Pseudokolloid bzw. die Pseudokolloide mit Wasser in der Vakuummischmaschine bei einem Druck von ca. 0,1 bar gemischt werden; und dass nach Antrocknen auf ca. 0,2 bar die Fumarsäure zugegeben wird, woraufhin das völlige Trocknen erfolgt.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass der negative geschmackliche Effekt der bisherigen Ibuprofenpräparate dadurch beseitigt werden kann, dass man Ibuprofen mit Pseudokolloiden und Fumarsäure umhüllt; durch die Einhüllung der Ibuprofen-Kristalle in das Pseudokolloid bei gleichzeitiger Anwesenheit von Fumarsäure, die einen nied-

rigeren pH-Wert aufweist, wird der negative Geschmackseffekt verhindert; die Pseudokolloide bewerkstelligen lediglich die Funktion der Verklammerung des wasserunlöslichen Ibuprofens mit der schwer löslichen Fumarsäure. Die Herstellung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zubereitung bzw. die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens erfolgen dabei im übrigen zweckmässiger- und vorteilhafterweise mittels einer Vakuummischmaschine und mittels eines Verfahrens, wie es Gegenstand der DE-OS 3434774.7 ist, auf die zur ergänzenden Erläuterung des Erfindungsgedankens insoweit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

Nachstehend ist die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen im einzelnen erläutert.

Beispiel 1:

200 Teile Ibuprofen werden mit einer Lösung von 10 Teilen Xanthan und 10 Teilen Maltodextrin in 50 Teilen Wasser behandelt; vor dem völligen Trocknen in Vakuum werden bei ca. 200 mbar 20 Teile Fumarsäure zugesetzt. Nach dem völligen Trocknen entsteht ein Granulat, das auf eine Korngrösse von ca. 0,3 mm gemahlen wird.

Diese Teilchen können nun in einer Instanttechnologie auf Kristallzucker aufgebracht werden, wobei vorzugsweise die 10 bis 15-fache Menge Zucker angewendet wird und die doppelte Menge Zitronensäure hinzugefügt werden kann.

Stellt man ein derartiges Gemisch auf eine Einzeldosis von 20 mg Ibuprofen her, dann entsteht bei geeigneter Aromatisierung ein angenehmes Getränk, das keinerlei Sensationen auf die Schleimhäute mehr ausübt.

#### Beispiel 2:

Dasselbe System, wie vorher geschildert, kann verbessert werden, indem man eine Brausemischung von Zitronensäure und Calciumcarbonat beifügt.

Man lässt 50 Teile Zitronensäure mit 50 Teilen Calciumcarbonat im Vakuum reagieren, indem man 5 Teile 50%iges Ethanol hinzufügt. Dieser Brauseteil wird getrocknet und in 5-facher Menge dem nach Beispiel 1 behandelten Ibuprofen hinzugefügt.

Ein so hergestelltes Produkt zeigt den selbstsuspendierenden Effekt einer langsamen Brausemischung, wobei offensichtlich die vorhandenen Calciumionen einen weiteren Verbesserungseffekt auf den Geschmack des Ibuprofen ausüben.

P A T E N T A N S P R U E C H E

1. Pharmazeutische Zubereitung mit einem Gehalt an Ibuprofen, dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofen-Partikel mit einem Ueberzug aus wenigstens einem Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt sind.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Pseudokolloid Xanthan enthält.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Pseudokolloid Maltodextrin enthält.
4. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Brausemischung.
5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Brausemischung Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindeschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist.

6. Verfahren zum Herstellen der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofen-Partikel in einer Vakuummischmaschine unter Vakuum mit dem Ueberzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschliessend vakuumgetrocknet werden.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass zunächst das Ibuprofen und das Pseudokolloid bzw. die Pseudokolloide mit Wasser in der Vakuummischmaschine bei einem Druck von ca. 0,1 bar gemischt werden, und dass nach Antrocknen bis auf ca. 0,2 bar die Fumarsäure zugegeben wird, woraufhin das völlige Trocknen erfolgt.





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0181564

Nummer der Anmeldung

EP 85 11 3806

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 95, Nr. 18, 2. November 1981, Seite 382, Nr. 156580m, Columbus, Ohio, US; & JP - A - 81 46 837 (KOWA PHARMACEUTICAL INDUSTRY CO., LTD.) 28-04-1981	1-7	A 61 K 31/19 A 61 K 9/50
A	--- DE-A-2 750 207 (SMITH) * Seite 8, Zeile 7 - Seite 10, Zeile 10 *	3	
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 91, Nr. 10, 3. September 1979, Seite 270, Nr. 78819x, Columbus, Ohio, US; M. BARZEGAR-JALALI et al.: "The effect of suspending agents on the release of aspirin from aqueous suspensions in vitro", & INT. J. PHARM. 1979, 2(3-4), 195-201	2	
A	--- GB-A-1 178 294 (MILES LABORATORIES INC.) * Seite 2, Beispiel 5 *	1,4	A 61 K A 23 L
A,P	--- FR-A-2 552 308 (GERGELY) * Ansprüche * & DE - A - 3 434 774 (Kat. D,A,P) -----	5	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10-02-1986	Prüfer BENZ K.F.
<div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</div> <div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div> <div>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div>			